



ÖSTERREICHISCHES PATENTAMT
A-1200 Wien, Dresdner Straße 87

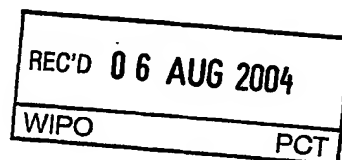
Kanzleigebühr € 73,00
Schriftengebühr € 247,00

PCT/AT 2004/00025.1

Aktenzeichen A 1538/2003

Das Österreichische Patentamt bestätigt, dass

die Firma Sanochemia Pharmazeutika AG
in A-1090 Wien, Boltzmanngasse 11,



am **29. September 2003** eine Patentanmeldung betreffend

"Verwendung von Galanthamin und seinen Derivaten zum Herstellen
von Arzneimitteln",

überreicht hat und dass die beigeheftete Beschreibung mit der
ursprünglichen, zugleich mit dieser Patentanmeldung überreichten
Beschreibung übereinstimmt.

Österreichisches Patentamt
Wien, am 20. Juli 2004

Der Präsident:

i. A.



HRNCIR
Fachoberinspektor

PRIORITY
DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



BEER & PARTNER
PATENTANWÄLTE KEG
1070 Wien, Lindengasse 3

Doppel

(51) Int. Cl.:

A 15 38 7 200 3

W5-204000 P AT

B/A

Untex

AT PATENTSCHRIFT

(11) Nr.

(73)	Patentinhaber:	Sanochemia Pharmazeutika AG Wien (AT)
(54)	Titel der Anmeldung:	Verwendung von Galanthamin und seinen Derivaten zum Herstellen von Arzneimitteln
(61)	Zusatz zu Patent Nr.	
(66)	Umwandlung von GM	
(62)	gesonderte Anmeldung aus (Teilung):	
(30)	Priorität(en):	
(72)	Erfinder:	

(22) (21) Anmeldetag, Aktenzeichen:

2003 09 29 ,

(60) Abhängigkeit:

(42) Beginn der Patentdauer:

Längste mögliche Dauer:

(45) Ausgabetag:

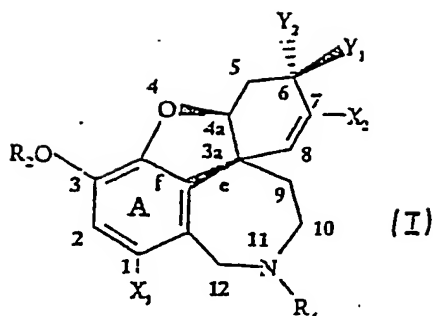
(56) Entgegenhaltungen, die für die Beurteilung der Patentierbarkeit in Betracht gezogen wurden:

Während die genannten deliranten Bewusstseinsveränderungen eine neurochemisch direkt nachvollziehbare Ursache haben, gibt es auch Delirien letztlich unbekannter Genese, worunter trotz des bekannten Auslösers (chirurgischer Eingriff) auch das postoperative Delir zu rechnen ist, da kein zugrunde liegender pathologischer Mechanismus zweifelsfrei bekannt ist.

Obwohl die wissenschaftliche Literatur widersprüchliche Angaben über die Inzidenz des POD enthält (was größtenteils auf Unterschiede in den untersuchten Patientenpopulationen und die verwendete psychiatrische Definition zurückzuführen ist), besteht doch allgemeine Einigkeit, dass es sich um ein durchaus häufig auftretendes Phänomen handelt ⁽³⁾, insbesondere nach großen orthopädischen Eingriffen ⁽⁴⁾ und vor allem bei älteren Patienten. Eine jüngst publizierte Studie ⁽⁵⁾ fand unter Verwendung der als ~~klinisch-sehr relevant~~ geltenden Confusion Assessment Method (CAM; ⁶⁾ unter 2158 postoperativen Patienten 16% mit voll ausgeprägtem Delir, 13% mit mindestens zwei Schlüsselsymptomen, und 40% mit mindestens einem Symptom, während nur 32% symptomfrei waren.

Obwohl POD also häufig und fast ausschließlich bei stationär aufgenommenen Patienten auftritt, und obwohl es als schlechtes prognostisches Zeichen für den weiteren postoperativen Verlauf gilt,

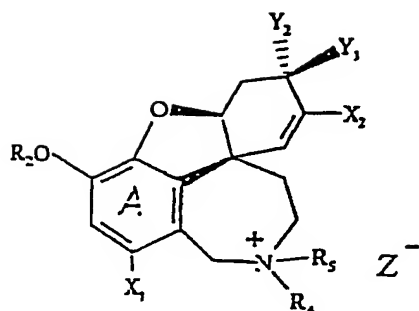
10



15

und

20



25

, (11)

oder Salzen derselben, worin

30

35

R_2 , R_4 , X_1 und X_2 entweder gleich oder verschieden sind und ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Jod, Hydroxy, Alkoxy, niedriges Alkyl, das gegebenenfalls durch wenigstens ein Halogen substituiert ist, niedriges Alkenyl, niedriges Alkynyl, Aryl, Aralkyl, Aryloxyalkyl, Formyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Aralkylcarbonyl, Alkylloxycarbonyl, Aryloxycarbonyl, Aralkylloxycarbonyl, Alkylsulfonyl, Aralkylsulfonyl und Arylsulfonyl;

5 Y_1 und Y_2 entweder gleich oder verschieden sind und ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Jod, Hydroxy, Alkoxy, niedriges Alkyl, das gegebenenfalls durch wenigstens ein Halogen substituiert ist, niedriges Alkenyl, niedriges Alkynyl, Aryl, Aralkyl, Aralkoxyalkyl, Formyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Aralkylcarbonyl, Alkyloxycarbonyl, Aryloxycarbonyl, Aralkyloxycarbonyl, Alkylsulfonyl, Aralkylsulfonyl, Arylsulfonyl oder gemeinsam =O (Keton) sind;

10 A ein Benzolkern ist, der gegebenenfalls wenigstens einfach durch niedriges Alkyl, niedriges Alken, niedriges Alkin, Alkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Jod, Alkyl, das durch wenigstens ein Halogen substituiert ist, Aralkyl, Hydroxy, primäres Amino, sekundäres Amino, tertiäres Amino, Nitro, Nitril, Alkylamino, Arylamino, Aldehyd, Carbonsäure und Carbonsäurederivate substituiert ist;

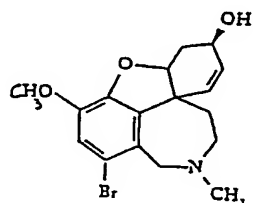
15 Z⁻ ein Anion einer pharmazeutisch annehmbaren, organischen Säure oder ein anorganisches Anion ist; und

R_5 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Formyl, Alkyl, Alkenyl, Aryl, Aralkyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Aralkylcarbonyl, Alkyloxycarbonyl, Aryloxycarbonyl, Aralkyloxycarbonyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl und Aralkylsulfonyl.

Darunter insbesondere

Bromgalanthamin der Formel

35



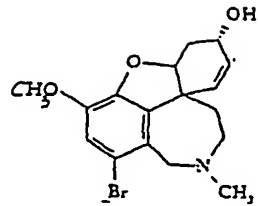
(1)

40

- 7 -

Epibromgalanthamin der Formel

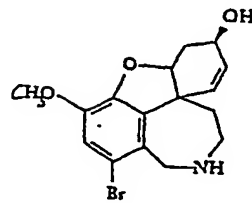
5



(2)

10

N-Demethylbromgalanthamin der Formel



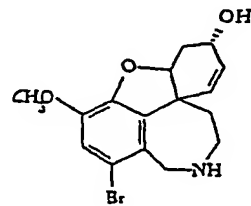
(3)

15

und

20

N-Demethyl-epibromgalanthamin der Formel

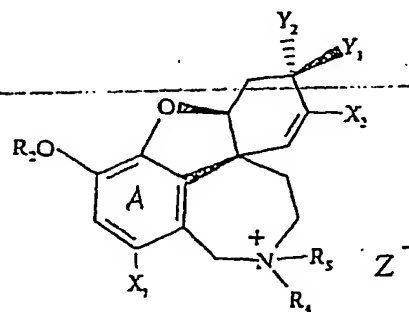


(4)

25

Die Derivate des 4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepins der allgemeinen Formel (II)

30



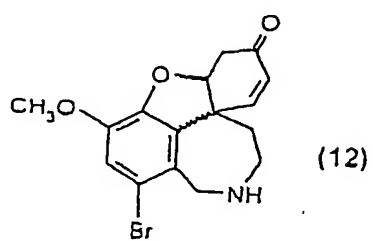
(II)

35

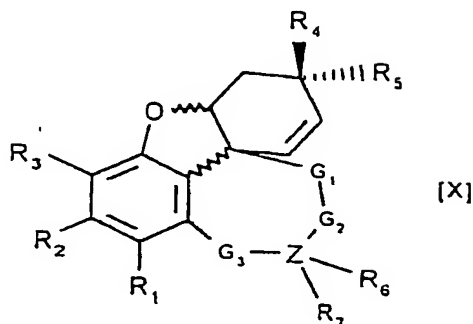
40

Des weiteren sind in Betracht gezogen:

Brom-N-demethylnarwedīn (12)



gezogen: Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



Formel (I)

R_1, R_2 entweder gleich oder verschieden sind und

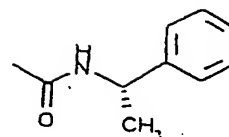
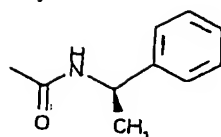
- Wasserstoff, F, Cl, Br, J, CN, NC, OH, SH, NO₂, SO₃H, NH₂, CF₃ oder
- eine niedere (C₁-C₆), gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl- oder (Ar)Alkyloxygruppe oder
- eine Aminogruppe, die durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene niedere (C₁-C₆), gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl- oder (Ar)Alkylcarbonyl oder (Ar)Alkyloxy-carbonylgruppen substituiert ist oder
- eine COOH, COO(Ar)Alkyl, CONH, CON(Ar)Alkyl Gruppe oder
- -(CH₂)_n -Cl, -(CH₂)_n -Br, -(CH₂)_n -OH, -(CH₂)_n -COOH, -(CH₂)_n -CN, -(CH₂)_n -NC, darstellen, wobei
- R₁-R₂ auch gemeinsam als -CH=CH-CH=CH-, -O-(CH₂)_n-O-, mit n = 1-3 definiert sein können

$R_3 = R_1$, insbesondere OH und OCH_3 , weiters

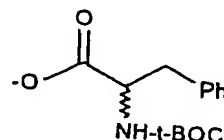
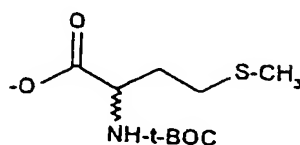
R_2 - R_3 gemeinsam: $-O-(CH_2)_n-O-$ bilden können, wobei $n = 1 - 3$

20 **R₁, R₅:** entweder beide Wasserstoff oder wechselweise jede Kombination von Wasserstoff oder eines (Ar)Alkyl-, (Ar)Alkenyl-, (Ar)Alkynyl-mit

- $S-R_8$, wobei R_8 Wasserstoff oder eine niedere (C_1-C_{10}), gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar) Alkylgruppe ist
 - $SO-R_8, SO_2-R_8$
-
- OH, O-Schutzgruppe (wie TMS, TBDMS).
 - O-CS-N- R_9 (Thiourethane),
 - O-CO-N- R_9 , wobei R_9 die folgenden Bedeutungen hat:

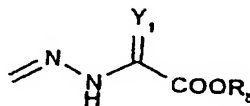
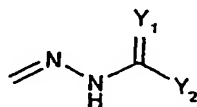


- CCOC(=O)CC[C@H](C(=O)O)C(=O)O



- weiters : R_4, R_5 = gemeinsam Hydrazone ($=N-NH-R_{10}, =N-N(R_{10}, R_{11})$), Oxime ($=N-O-R_{11}$) wobei R_{10} Wasserstoff, eine niedere (C_1-C_6), gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl- oder (Ar)Alkylcarbonyl- oder (Ar)Alkylcarbonyloxygruppe sowie Sulfonsäure- wie z.B. Tosyl und Mesylgruppe ist und R_{11} Wasserstoff, eine niedere (C_1-C_6), gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl- oder (Ar)Alkylcarbonylgruppe sowie Sulfonsäure- wie z.B. Tosyl- und Mesylgruppe ist.

- sowie Substituenten vom Typ:

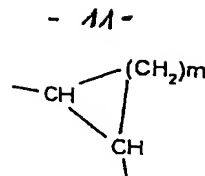


- $Y_1, Y_2 = O, S, NH$ oder $N-R_{10}$ (überzählige Valenzen sind jeweils -H)

- wobei für den Fall, daß $R_4 \neq H$ darstellt R_3 auch OH bzw. für den Fall daß $R_3 \neq H$ darstellt R_4 auch OH sein kann.

G_1, G_2 : gemeinsam oder verschieden die Bedeutung haben:

- $-C(R_{13}, R_{14})-$, wobei R_{13}, R_{14} Wasserstoff, OH, eine niedere, gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl-, Aryl-, (Ar)Alkyloxy- oder Aryloxygruppe oder gemeinsam eine Alkylspirogruppe (C_3 bis C_{10} -Spiroang) sein können.
- Weiters G_1 und G_2 gemeinsam



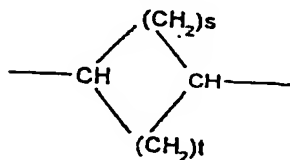
mit $m = 1$ bis 7 darstellt.

G_3 : $-CH_2-$ oder $=CO$ darstellt.

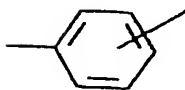
R_6 eine Gruppe $-(G_4)_p - (G_5)_q - G_6$ mit $p, q = 0 - 1$ darstellt. in der

G_4 folgende Definitionen erfüllt:

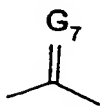
- $-(\text{CH}_2)_r-$, $-\text{C}(\text{R}_{15}, \text{R}_{16})-(\text{CH}_2)_r-$, mit $r = 1-6$ und $\text{R}_{15}, \text{R}_{16} =$ Wasserstoff, niedere, gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl-, Cycloalkyl-, Arylgruppe,
- $-\text{O}-$, oder $-\text{NR}_{15}-$



mit $s = 1-4, t = 0-4$



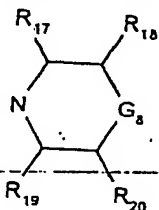
, also ein ortho, meta, oder para disubst. Aromat



, wobei $G_1 = NR_{15}$, O oder S darstellt,

G_5 gleich oder verschieden von G_4 sein kann und für den Fall daß $p = 1$ ist zusätzlich -S- darstellt,

G_6 folgende Definitionen erfüllt:



mul

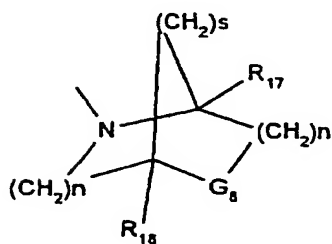
- R_{17} , R_{18} , R_{19} , und R_{20} sind einzeln oder gemeinsam, gleich oder unterschiedlich Wasserstoff.

- $G_9 = O, S, NH, NR_2, -(CH_2)_6-$,

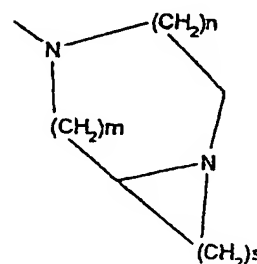
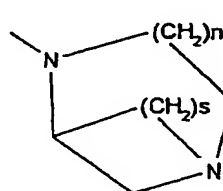
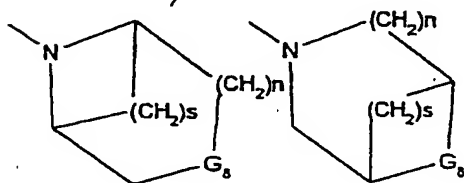
5

- 10

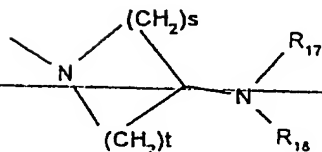
G_6 kann weiter sein:



bzw.



15



- $-\text{CHO}$, COOR_1 , $-\text{CONR}_1$.

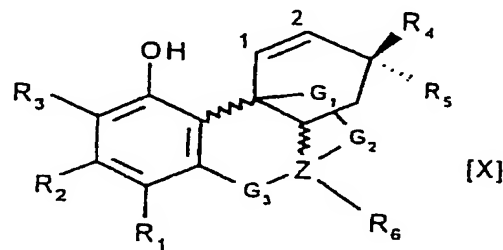
- eine niedrige, gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl-, (AR)Alkenyl-, (AR)Alkynyl-, Cycloalkyl-, oder Arylgruppe,
- -O-R₁-, -NR₁-, R₁₈-, Phthalimido-, -CN, oder -NC

R₇ ist gleich R₆ oder stellt -O⁽⁻⁾ (N-Oxid) oder ein freies Elektronenpaar (e-Paar) dar, wobei R₆ und R₇ auch einen gemeinsamen Ring der Größe 3-8 bilden können, und

- [X] nur dann existiert und ein Ion einer pharmakologisch verwendbare anorganischen und organischen Säure darstellt, wenn R₅ und R₆ vorhanden sind und somit der Stickstoff eine positive Ladung trägt.

- Z = N, bzw. N⁺ für den Fall, daß R₆ und R₇ gemeinsam vorhanden sind und R₇ ungleich O⁻ ist.

Ein Sonderfall der in Betracht gezogenen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), sind die Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

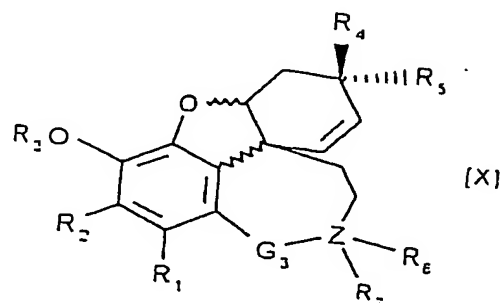


(Formel (II))











wobei die Reste die bei Formel (I) beschriebenen Bedeutungen haben. Diese Formel entsteht formal aus Formel (I), indem die Bindung von C₁ zum "Furan" Sauerstoff gebrochen und stattdessen von C₁ direkt an Z gebildet wird.

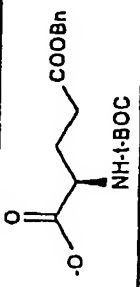
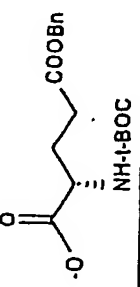
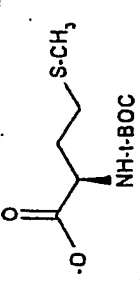
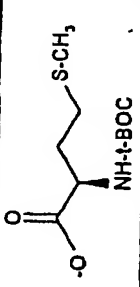
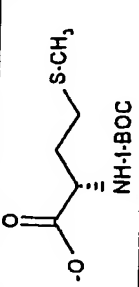
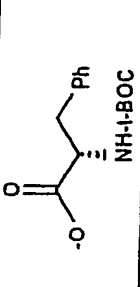
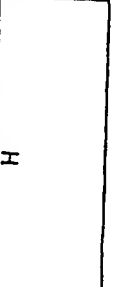
Darunter insbesondere

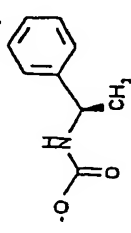
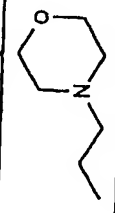
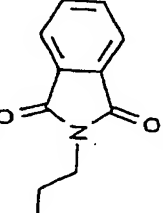
Übersicht der unter anderem in Betracht gezogenen

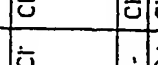
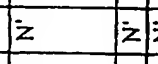
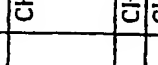
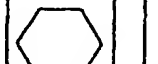
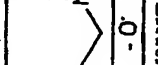



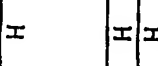

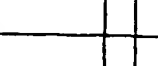

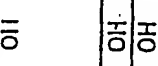



allgemeinen Formel:

19	(-)	H	H	CH ₃		H	CH ₃	-	N	-	CH ₃	75
20	(+)	H	H	CH ₃		H	CH ₃	-	N	-	CH ₃	120
21	(-)	H	H	CH ₃			CH ₃	-	N	-	CH ₃	55
22	(+)	H	H	CH ₃			CH ₃	-	N	-	CH ₃	35
23	(-)	H	H	CH ₃			CH ₃	-	N	-	CH ₃	25
24	(+)	H	H	CH ₃			CH ₃	-	N	-	CH ₃	85
25	(-)	H	H	CH ₃	II			-	N	-	CH ₃	45
26	(-)	H	H	CH ₃	II			-	N	-	CH ₃	

27	(+)	II	II	CH ₃	H		CH ₃	-	N	-	CH ₃	
28	(-)	II	II	CH ₃	H		CH ₃	-	N	-	CH ₃	
29	(-)	II	II	CH ₃	II		CH ₃	-	N	-	CH ₃	>150
30	(+)	II	II	CH ₃	H		CH ₃	-	N	-	CH ₃	120
31	(-)	II	II	CH ₃	H		CH ₃	-	N	-	CH ₃	>>150
32	(-)	II	II	CH ₃	H		CH ₃	-	N	-	CH ₃	100
33	(1/2)	Br	II	CH ₃		H	CH ₃	-	N	-	CH ₃	

34	(+/-)	Br	H	CH ₃		H	CH ₃	-	N	-	CH ₃
35	(+/-)	Br	H	CH ₃	OH						
36	(+/-)	Br	H	CH ₃	O-TBDMS	H	n-Pentyl	-	N	-	CH ₃
37	(+/-)	Br	H	CH ₃	O-TMS	H	H	-	N	-	CH ₃
38	(+/-)	Br	H	CH ₃	O-TBDMS	H	CH ₃	-	N	-	CH ₃
39	(+/-)	H	H	CH ₃	O-TBDMS	H	CH ₃	-	N	-	CH ₃
40	(+/-)	Br	H	CH ₃	O-TBDMS	H	CH ₃	-	N	-	CH ₃
41	(+/-)	Br	H	CH ₃	Ethylenglykolketyl			-	N	-	CH ₃
42	(+/-)	Br	H	CH ₃	= O		CH ₃ -Ph	-	N	-	CH ₃
43	(+/-)	Br	H	CH ₃	OH	H	Allyl	-	N	-	CH ₃
44	(+/-)	Br	H	CH ₃	OH	H	Allyl	-	N	-	CH ₃
45	(+/-)	Br	H	CH ₃	= O		Allyl	-	N	-	CH ₃
46	(+/-)	H	H	CH ₃	OH	H	CH ₃ -Ph	-	N	-	CH ₃
47	(+/-)	H	H	CH ₃	OH	H	CH ₃ -Ph	-	N	-	CH ₃
48	(+/-)	Br	H	CH ₃	O-COCH ₃		CH ₃ -Ph	-	N	-	CH ₃
49	(+/-)	Br	H	CH ₃	OH	H	COCH ₃	-	N	-	CH ₃
50	(+/-)	Br	H	CH ₃	OH	H	n-Hexyl	-	N	-	CH ₃
51	(+/-)	Br	H	CH ₃	OH	H	Propargyl	-	N	-	unlös
52	(+/-)	Br	H	CH ₃	OH	H	CH ₃ COOEt	-	N	-	unlös
53	(+/-)	Br	H	CH ₃	OH	H	CH ₃ CN	-	N	-	20
54	(+/-)	Br	H	CH ₃	OH	H	CH ₃ CONH ₂	-	N	-	unlös
					OH	H		-	N	-	CH ₃
								-	N	-	CH ₃
55	(+/-)	Br	H	CH ₃	OH	H		-	N	-	CH ₃
								-	N	-	CH ₃

95	(-)	II	II	CH ₃	OH	H		CH ₃	N'	Cl'	CH ₃	6
96	(+)	H	II	CH ₃	OH	H		CH ₃	N'	Cl'	CH ₃	
97	(+)	II	II	CH ₃	OH	H		CH ₃	N'	Cl'	CH ₃	
98	(-)	II	II	CH ₃	OH	H		CH ₃	N'	Cl'	CH ₃	
99	(-)	II	II	CH ₃	OH	H		CH ₃	N'	Cl'	CH ₃	
100	(-)	H	H	CH ₃	OH	H		CH ₃	N'	Cl'	CH ₃	
101	(+/-)	Br	H	CH ₃	OH	H		CH ₃	N'	Cl'	CH ₃	
102	(+/-)	Br	H	CH ₃	OH	H		CH ₃	N'	Cl'	CH ₃	
103	(+/-)	Br	II	CH ₃	OH	H		CH ₃	N'	Cl'	CH ₃	
104	(-)	II	II	II	OH	H		CH ₃	N'	Cl'	CH ₃	
105	(+/-)	Br	II	CH ₃	OH	H		CH ₃	N'	Cl'	CH ₃	
106	(+/-)	II	H	CH ₃	OH	H		CH ₃	N'	Cl'	CH ₃	
107	(+/-)	Br	II	CH ₃	OH	II		CH ₃	N'	Cl'	CH ₃	
108	(+/-)	Br	II	CH ₃	OH	II		CH ₃	N'	Cl'	CH ₃	

5



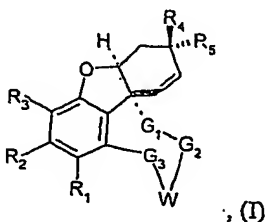
15

20

Anm.: "Chiral." weist in der gesamten Tabelle auf die Chiralität des jeweiligen Eduktes hin. Drehwerte der Produkte sind im experimentellen Teil erfaßt.

Überdies sind in Betracht gezogene
Verbindungen der allgemeinen Formel I

5



worin die Substituenten die nachstehend erläuterten Bedeutungen haben:

R₁ und R₂ sind gleich oder verschieden und bedeuten:

a) Wasserstoff, F, Cl, Br, J, CN, NC, OH, SH, NO₂, SO₃H, PO₃H, NH₂, CF₃, OSO₂(CH₂)_nCF₃,
10 worin n gleich 0, 1 oder 2 ist, -OSO₂-Aryl-, -Vinyl- oder -Ethynyl;

b) eine niedrige (C₁-C₆), gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl-,
(Ar)Alkoxy-, Cycloalkyl- oder Cycloalkoxygruppe,

c) eine Aminogruppe, die gegebenenfalls durch eine oder zwei gleiche oder verschiedene
niedrige (C₁-C₆), gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl- oder
15 (Ar)Alkylcarbonyl- oder (Ar)Alkoxy-carbonylgruppen oder durch eine Gruppe ausgewählt aus einem
gegebenenfalls substituierten Pyrrolidin-, Piperidin-, Morpholin-, Thiomorpholin-, Piperazin- oder
Homopiperazinrest substituiert ist;

d) eine -COOH, -COO(Ar)Alkyl, -CO-Amino-Gruppe, die gegebenenfalls wie oben unter c)
angegeben, substituiert ist, oder eine COH(Ar)Alkylgruppe;

e) eine -(CH₂)_nX (worin X = Br, Cl, F oder J ist), -(CH₂)_nOH-, -(CH₂)_nCHO-, -(CH₂)_nCOOH-,
20 (CH₂)_nCN-, -(CH₂)_nNC-, -(CH₂)_nCOAlkyl- oder -(CH₂)_nCOAryl-Gruppe, worin n 1-4 ist;

f) eine -(CH₂)_nVinyl-, -(CH₂)_nEthynyl-, -(CH₂)_n Cycloalkyl-Gruppe, worin n 0, 1 oder 2 ist,
wobei Cycloalkyl ein aliphatischer Ring mit 3 bis 7 C-Atomen ist;

g) eine C₃-C₆ substituierte Alkenylgruppe (gegebenenfalls substituiert mit H, F, Br, Cl, CN,
25 CO₂Alkyl, COAlkyl, COAryl);

h) eine C₃-C₆ substituierte Alkynylgruppe (gegebenenfalls substituiert mit H, F, Br, Cl, CN,
CO₂Alkyl, COAlkyl, COAryl); oder

i) R₁ und R₂ bedeuten gemeinsam -CH=CH-CH=CH-...-O(CH₂)_nO-... (n = 1-bis-3)-...-CH=CH-A₁-
30 (A₁ ist NH, O oder S), oder -CH₂CH₂A₁- (A₁ ist NH, O oder S);

R₃ dieselbe Bedeutung hat wie R₁, insbesondere OH und OCH₃ ist, oder

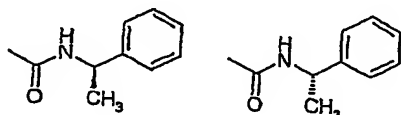
R₂ und R₃ gemeinsam -A₂(CH₂)_nA₂- bedeuten, worin n 1 bis 3 ist und die Substituenten A₂
gleich oder verschieden sind und NH, O oder S bedeuten;

R₄ und R₅ sind entweder

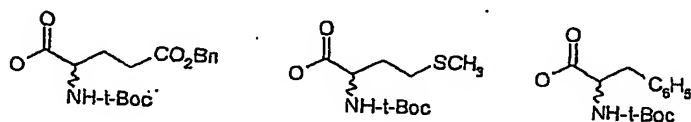
a) beide Wasserstoff,

b) einer von R₄ und R₅ ist Wasserstoff, eine (Ar)Alkyl-, (Ar)Alkenyl- oder (Ar)Alkynyl-Gruppe und der andere von R₄ und R₅ ist

- 5 i) OR_6 , worin R_6 Wasserstoff, eine niedrige (C_1 - C_{10} , gegebenenfalls verzweigte oder substituierte) Alkylgruppe, oder Cycloalkylgruppe, eine C_3 - C_{10} substituierte Silylgruppe (beispielsweise Triethylsilyl, Trimethylsilyl, t-Butyldimethylsilyl oder Dimethylphenylsilyl), eine C_2 - C_{10} -alpha-Alkoxyalkyl-Gruppe, beispielsweise Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, Methoxymethyl, Ethoxymethyl, 2-Methoxypropyl, Ethoxyethyl, Phenoxyethyl oder 1-Phenoxyethyl;
- 0 ii) $O-CS-NHR_6$ (Thiourethane), worin R_6 die oben unter i) angegebene Bedeutungen hat;
- iii) $O-CO-NHR_7$ mit der nachstehenden Bedeutung:



- 15 iv) O-CO-HR₆, worin R₆ die oben unter i) genannte Bedeutungen hat, insbesondere Ester mit den Substitutionsmuster von Aminosäuren (beide Enantiomeren), wie



- v) NR_7R_7 , worin die beiden Substituenten R_7 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, eine niedrige ($\text{C}_1\text{-C}_4$), gegebenenfalls verzweigte, Alkylgruppe oder Cycloalkylgruppe bedeuten, oder die Substituenten R_7 sind gemeinsam $-(\text{CH}_2)_n$, worin n 3 bis 5 ist;

- vi) NH-COR₆ (Amid), worin R₆ die oben unter i) genannte Bedeutungen hat;
- vii) S-R₆, worin R₆ die oben unter i) angegebene Bedeutung hat;
- viii) SO_nR₈, worin n 0, 1 oder 2 ist und worin R₈ eine (C₁-C₁₀), gegebenenfalls verzweigte oder cyclische, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkylgruppe ist;

G₁: $-(CH_2)_x-$, worin x 1 oder 2 ist;

G₂: -(CH₂)_y-, worin y 0 bis 2 ist;

- 30 G₃: $-(CH_2)_z$, worin z 0 bis 3 ist, mit der Maßgabe, daß die Summe aus $x+y+z$ wenigstens 2 und höchstens 4 ist, oder worin G₃ Carbonyl oder Thiocarbonyl, $-CH(OH)-$ oder $-C(OH)=$ ist;
W ist:

W ist:

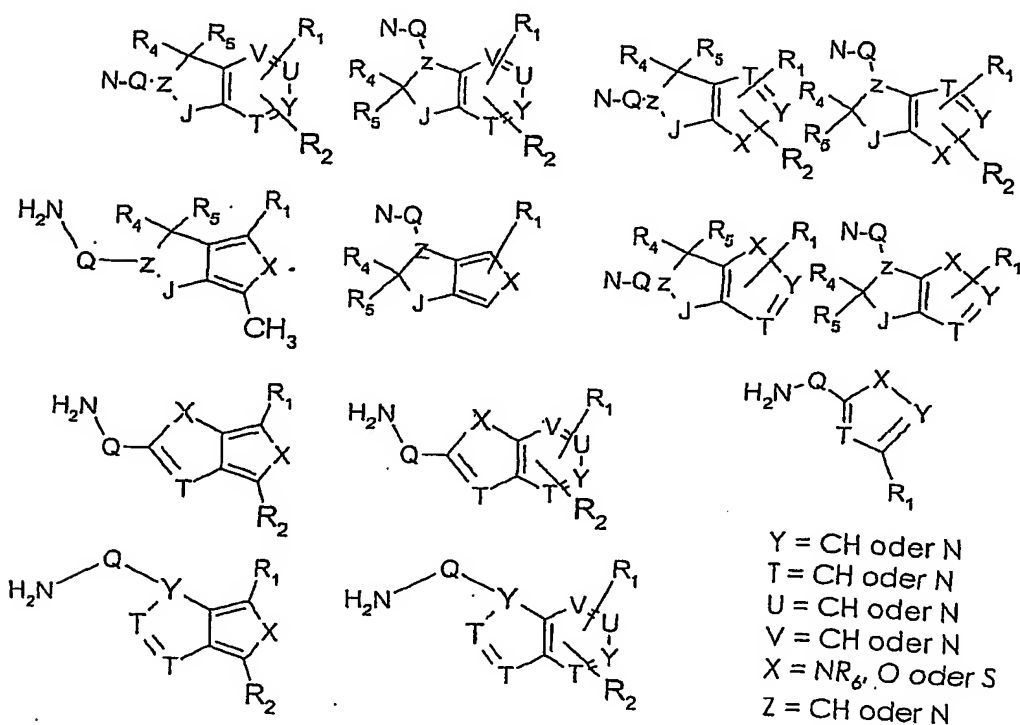
- a) $CR_{13}R_{14}$, worin R_{13} Wasserstoff und R_{14} $-(CH_2)_nNR_7R_7$, $-CO-NR_7R_7$ oder $-COOR_7$ bedeuten,

worin n 0 bis 2 ist und R_7 die oben genannten Bedeutungen hat, oder R_7 und R_7 bilden über $(CH_2)_n$, worin n 3 bis 5 ist, einen Ring, wobei die Substituenten R_{13} und R_{14} vertauscht sein können.

5 b) N-Phenyl (gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Brom, Chlor, $(C_1 - C_4)$ Alkyl, CO_2 Alkyl, CN, $CONH_2$, oder Alkoxy), N-Thien- 2- oder 3-yl, oder N-Fur- 2- oder 3-yl, oder N-1,3,5-Triazinyl bedeutet, wobei der Triazinrest weiter mit Cl, OR_6 oder NR_7R_7 substituiert sein kann, und R_6 bzw. R_7 die oben angeführte Bedeutung haben;

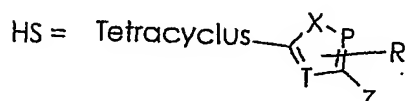
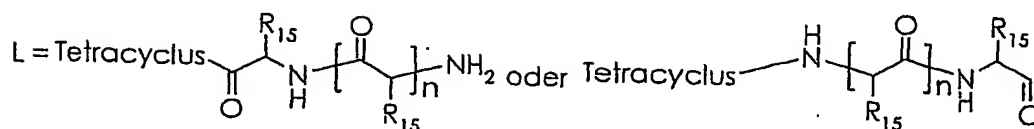
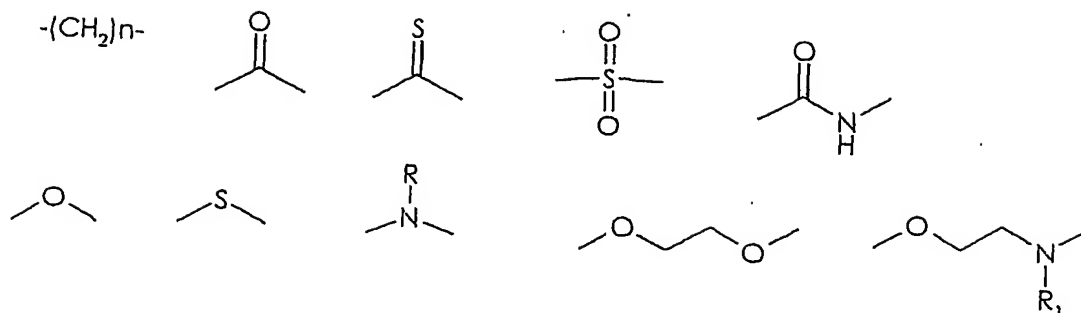
c) einer der nachstehend wiedergegebenen Substituenten

10



15 worin J keine Bindung oder $(CH_2)_n$, wobei n = 0 bis 3 ist, Carbonyl, Thiocarbonyl, O, S-SO oder SO_2 bedeutet, R_6 die oben angegebenen Bedeutungen hat, und worin

20 $Q-(CH_2)_n-M^*-(CH_2)_m$ ist, wobei n = 0 bis 4 und m = 0 bis 4 und M^* Alkynyl, Alkenyl, disubstituiertes Phenyl, disubstituiertes Thiophen, disubstituiertes Furan, disubstituiertes Pyrazin, disubstituiertes Pyridazin, einen Spacer einer der nachstehend wiedergegebenen Formeln, einen Peptidspacer L oder einen heterocyclischen Spacer HS der nachstehenden Formeln bedeutet,



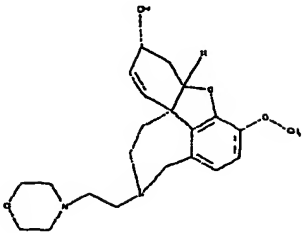
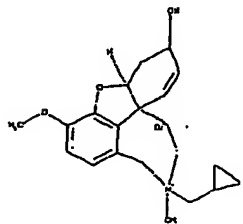
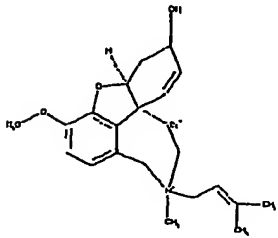
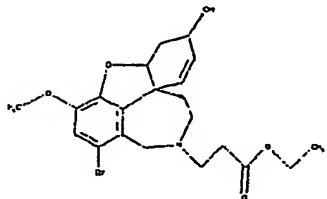
$P = \text{CH oder N}$
 $T = \text{CH oder N}$
 $X = \text{NR}_6, \text{O oder S}$
 $Z = \text{CH oder N}$

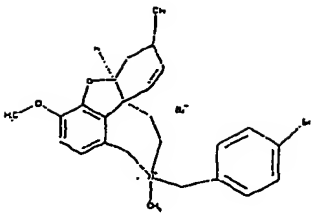
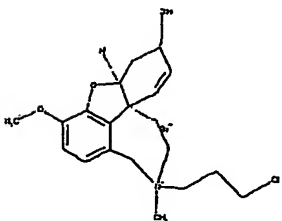
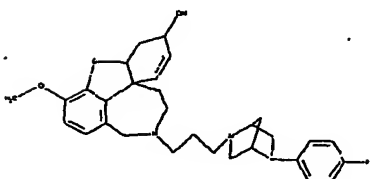
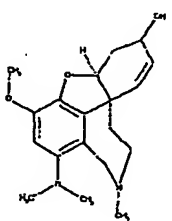
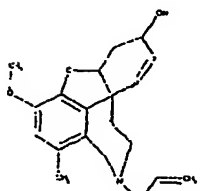
5 worin R_{15} die Seitenkette von D-, L-, D,L-Aminosäuren oder unnatürlichen Aminosäuren bedeutet, und für den Fall von $n > 1$ R_{15} in den einzelnen Resten jeweils eine gleiche oder verschiedene Seitenkette von D-, L-, D,L-Aminosäuren oder unnatürlichen Aminosäuren bedeutet, mit der Maßgabe, daß das Atom N neben Q jeweils mit der Gruppe G2 und G3 der Formel I verbunden ist;

10 d) ein, gegebenenfalls wenigstens einfach substituierter, tricyclischer Substituent (Tr) mit wenigstens einem heterocyclischen Ring als Ringbestandteil und einer Bindungsstelle an einem Kohlenstoffatom eines anellierten Benzolringes desselben, der über einen Spacer Q und das Q benachbarte Stickstoffatom jeweils mit G_2 und G_3 der Verbindung der Formel I verbunden ist, wobei Q die oben unter c) angegebene Bedeutung hat; oder

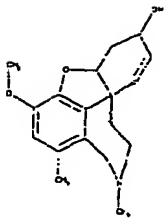
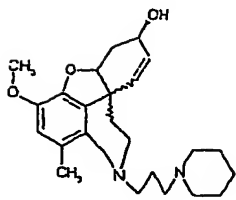
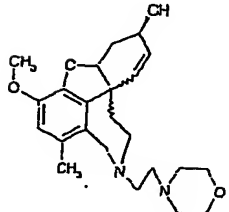
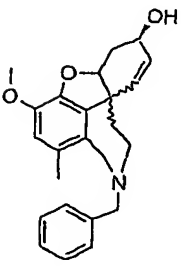
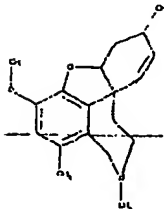
e) $\cdot\text{NH}\cdot$, $\cdot\text{O}\cdot$, $\cdot\text{S}\cdot$, $\cdot\text{SO}\cdot$ oder $\cdot\text{SO}_2\cdot$.

Darunter insbesondere

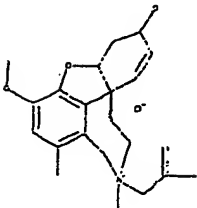
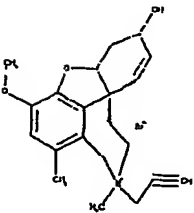
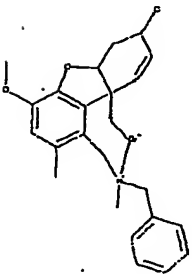
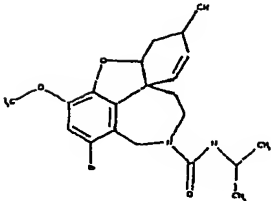
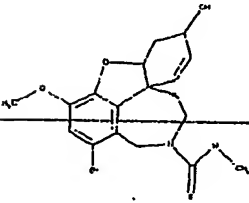
Substanz- Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code
SPH-1118		100	200	Ro 22
SPH-1146		1,2	3,6	TK 66/1
SPH-1149		0,2	0,21	HM 104
SPH-1162		200		CI 2-1, CB 19

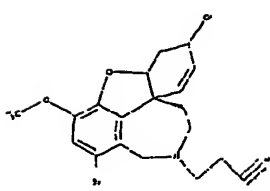
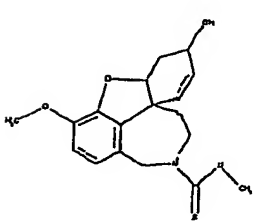
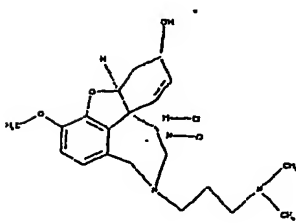
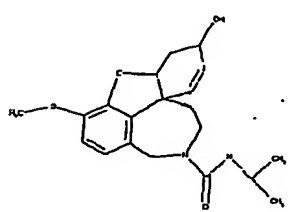
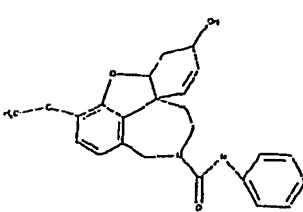
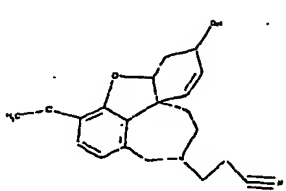
Substanz- Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code
SPH-1184		0,2	0,6	LCz 225/1
SPH-1191		0,35	4,4	LCz 205
SPH-1196		5,2	5	TK 36-2
SPH-1163		200	0,47	MH 7-1-1
SPH-1199		200	2,3	MH 25-1

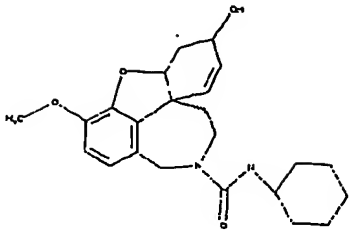
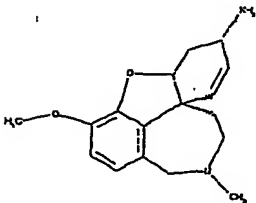
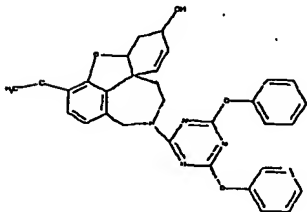
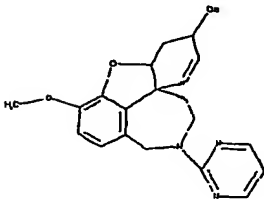
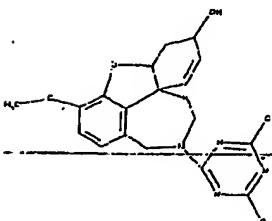
- 29 -

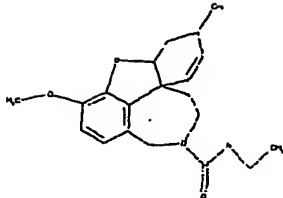
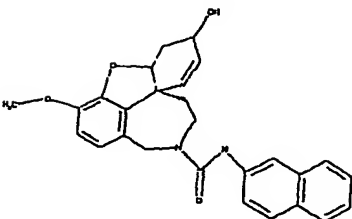
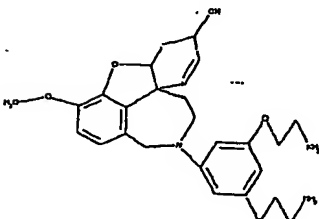
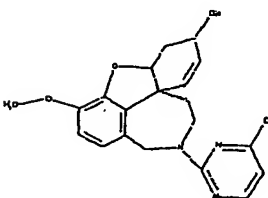
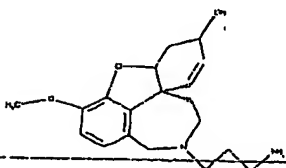
Substanz- Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code
SPH-1200		200	17	MH 30-1
SPH-1201		46	0,6	MH-29-1
SPH-1202		200	5,2	MH-28-1
SPH-1203				MH-26-1
SPH-1204		200	260	MH 31-2

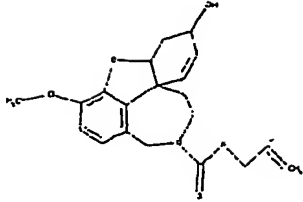
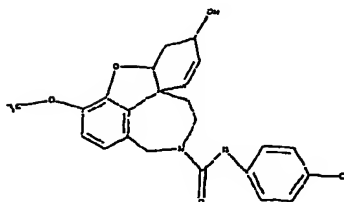
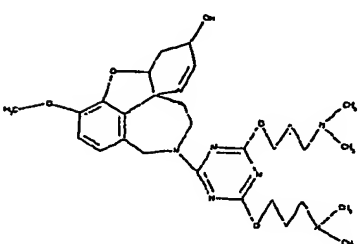
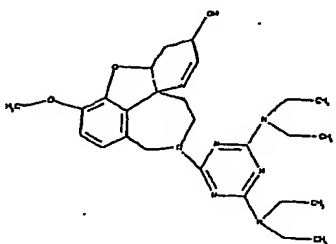
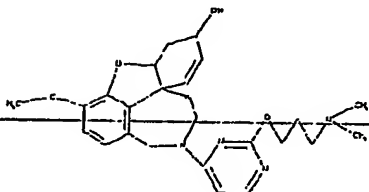
- 30 -

Substanz- Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code
SPH-1205		70	2,4	MH 33
SPH-1206		78	2,5	MH 38-1
SPH-1207		47	0,7	MH 39-1
SPH-1208		200	25	CB 2
SPH-1209		31	20	CB 5

Substanz- Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code
SPH-1210		200	43	CB 4
SPH-1211		23	30	CB 13, CB 29
SPH-1213		6	10	TK 96/3
SPH-1214		4.2	200	CB 34, CB 34-2
SPH-1215		70	200	CB 33
SPH-1216		90	200	CB 35

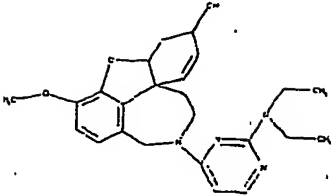
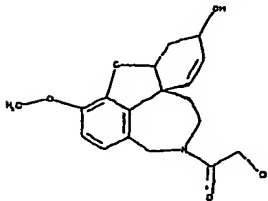
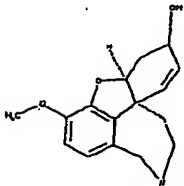
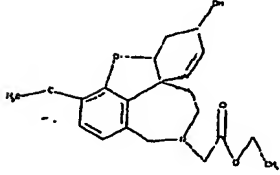
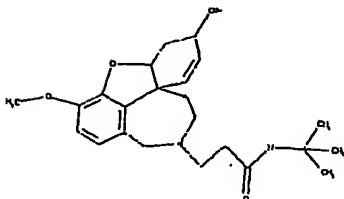
Substanz- Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code
SPH-1222		6.7	200	CB 46
SPH-1227		40	6	HM 38
SPH-1228		200	200	CB 43
SPH-1229		38	30	CB 52
SPH-1230				CB-53

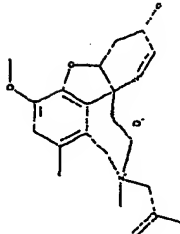
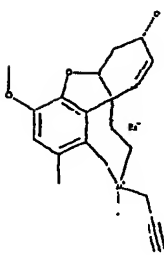
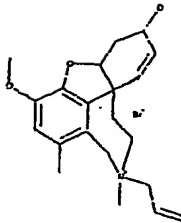
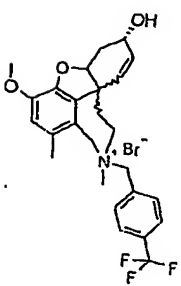
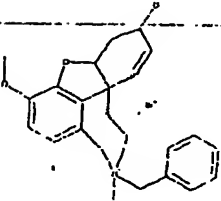
Substanz- Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code
SPH-1231		33	200	CB 49
SPH-1232		36	200	CB 50
SPH-1233		200	200	CB 51
SPH-1234		66	200	CB 56
SPH-1235		3.4	11	CB 42

Substanz- Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code
SPH-1236		21	200	CB 48
SPH-1237		24	200	CB 47
SPH-1242		70	40	CB 55
SPH-1243		40	200	CB 58
SPH-1244		7,6	36	CB 57

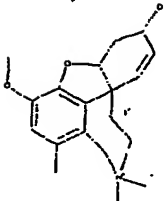
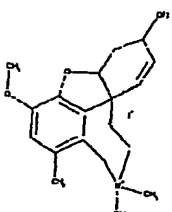
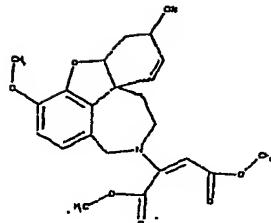
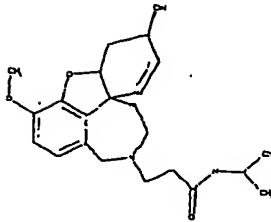
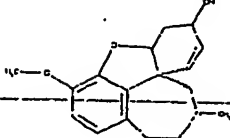
0300000

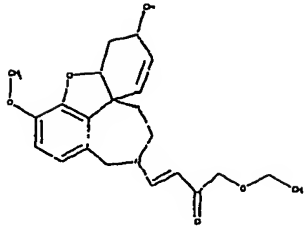
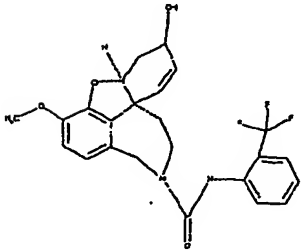
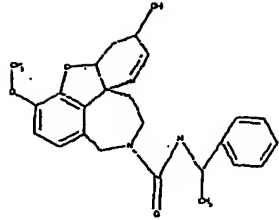
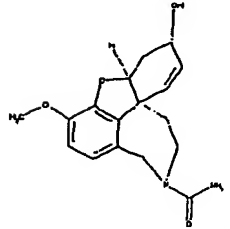
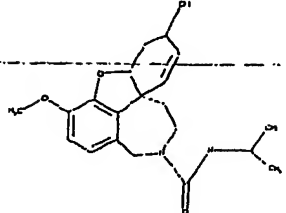
- 36 -

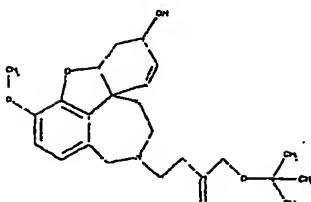
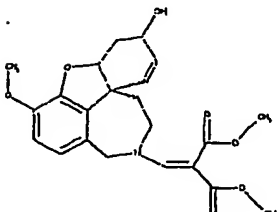
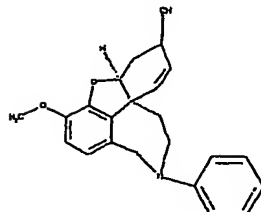
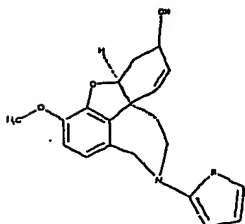
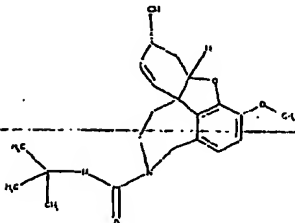
Substanz- Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code
SPH-1245		25	200	CB 59
SPH-1246		17,5	20	MR 16
SPH-1247		2,4	4	MR 17
SPH-1248		40	90	MR 7
SPH-1249		45	26	MR 13

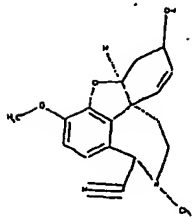
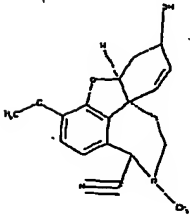
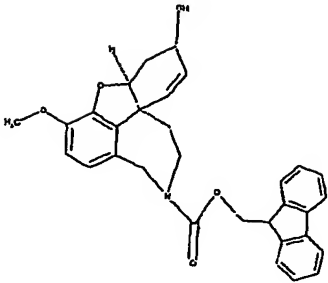
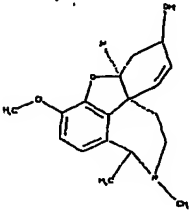
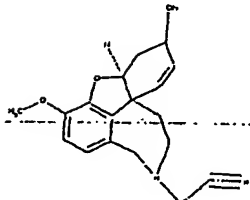
Substanz- Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code
SPH-1250		200	95	MH-66
SPH-1251		59	45	MH-71
SPH-1252		200	52	MH-72
SPH-1253		60	5.4	MH-75
SPH-1254		200	3	MH-76

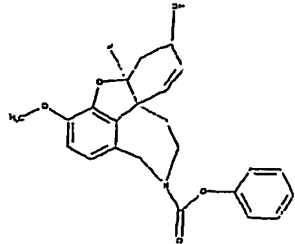
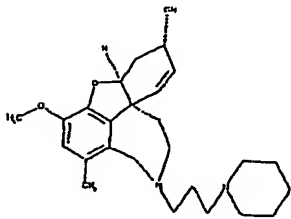
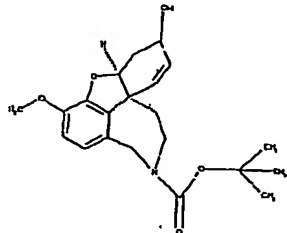
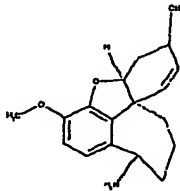
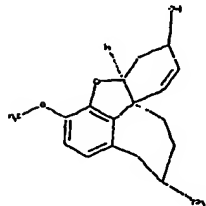
-38-

Substanz- Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code
SPH-1255		200	200	MH-81
SPH-1256		200	14	MH-83
SPH-1259		140	80	HM 60
SPH-1262		54,5	36	MR 14
SPH-1263		200	200	Ap 74

Substanz- Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code
SPH-1264		50	200	HM 58
SPH-1266		30	200	CB 75
SPH-1267		30	200	CB 73
SPH-1268		44	200	CB 78
SPH-1269		2.6	10	CB 85

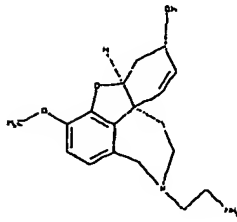
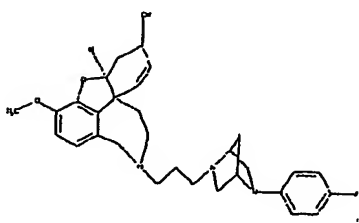
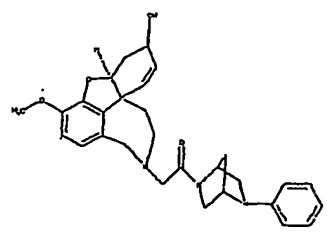
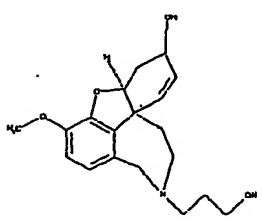
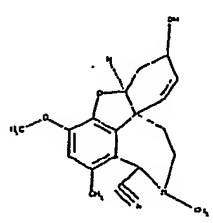
Substanz- Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code
SPH-1277		33	7,3	HM 57
SPH-1278		100	32	HM 60
SPH-1280		0,5	0,24	CB 98
SPH-1282		4	0,54	CB 100, BK 11
SPH-1283		93	100	DD 9

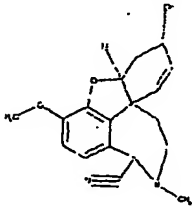
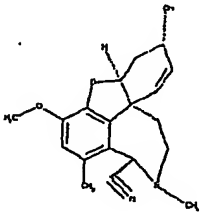
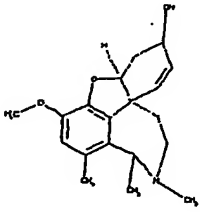
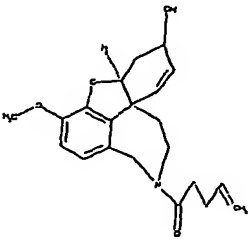
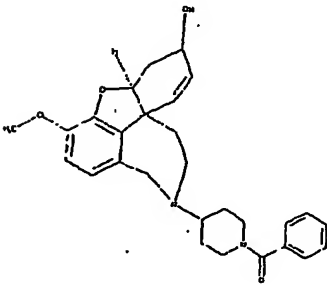
Substanz- Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code.
SPH-1290		1.2	100	MH 123-3, AH 11
SPH-1291		0.8	200	MH 123-3, TT 33
SPH-1292		40	100	CB 112
SPH-1293		4.2	25	MH 122-3, Pi-4
SPH-1295		15	32	BM 1

Substanz- Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code
SPH-1296		46	200	CB 147, DD 16
SPH-1298		200	70	MH-117
SPH-1302		23	200	HM 203
SPH-1309		200	200	MT 176
SPH-1310		5.3	200	MT 141

SECRET

- 45 -

Substanz- Code	Struktur	IC50 (AChE, mE,-hr)	IC50 (BChE, mE,-hr)	Labor- Code
SPH-1311		1,3	2,1	BM 4
SPH-1312		3	2,4	DD 24
SPH-1314		8,4	2,4	DD 18
SPH-1315		2,8	5	
SPH-1317		80	200	PI 12

Substanz- Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (8ChE, mE, hr)	Labor- Code
SPH-1318		200	200	PI 14
SPH-1319		200	200	PI 19
SPH-1320		83	30	PI 21
SPH-1326		8,4	2,6	CB 171
SPH-1327		24	3	WO 2

Substanz-
Code

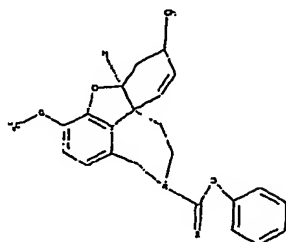
Struktur

IC50
(AChE,
mE, hr)

IC50
(BChE,
mE, hr)

Labor-
Code

SPH-1328

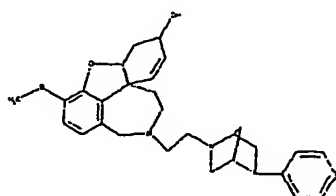


7.2

200

CB 161

SPH-1329

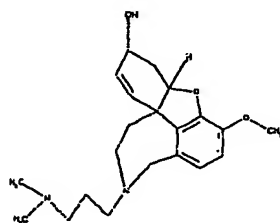


2.9

0.85

DD 26

SPH-1330

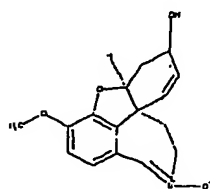


64

67

RMA 15

SPH-1331

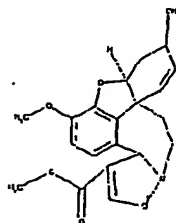


50

200

MH 142

SPH-1332

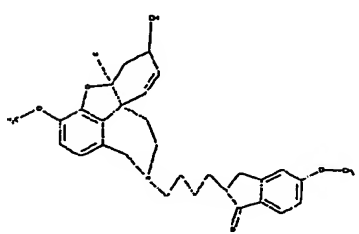
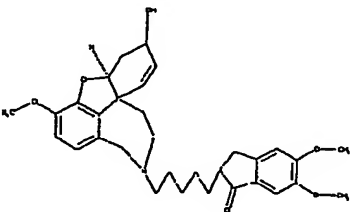
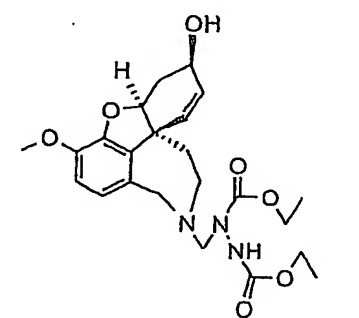
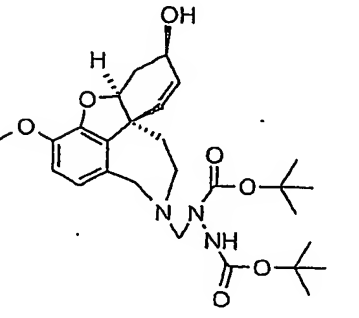
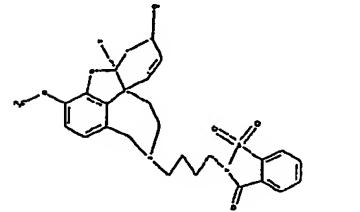


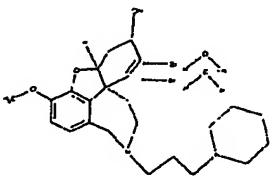
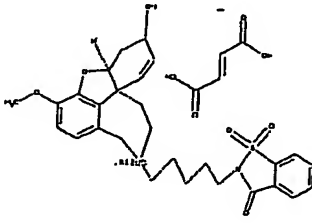
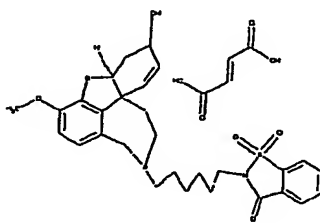
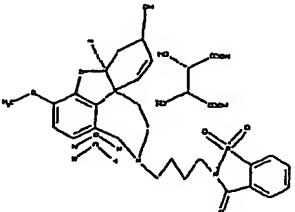
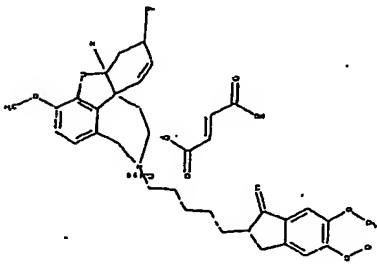
200

200

MH 145

Substanz- Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code
SPH-1333		9	23	RMA 14 DD 7
SPH-1335		0.02	0.8	CB 177, BK 6
SPH-1339		0.3	1.5	HM 264-1
SPH-1340		32	30	HM 265-1
SPH-1345		200	200	MH 143
SPH-1346		200	200	MH 146

Substanz- Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code
SPH-1357		0,022	0,8	MF 8
SPH-1359		0,0052	0,24	MF 19
SPH-1362		3	200	MF-3, CK-21-3
SPH-1363		3,6	20	MF-17, CK-24-2
SPH-1369		0,022	1,5	MT 273

Substanz- Code	Struktur	IC ₅₀ (AChE, mE, hr)	IC ₅₀ (BChE, mE, hr)	Labor- Code
SPH-1371		0,36		BK-32-2, BK-32-1-3
SPH-1372		0,022		UJ-1682-2
SPH-1373		0,043		UJ-1685
SPH-1374		0,027		UJ-1686
SPH-1375		0,023		UJ-1683

Substanz- Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code
SPH-1376		0.02		UJ-1684
SPH-1377		0,024		BK-34-2
SPH-1490				MB-8
SPH-1491				MB-1
SPH-1492				MB-7

Substanz-
Code

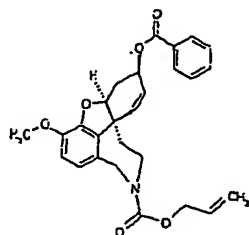
Struktur

IC50
(AChE,
mE, hr)

IC50
(BChE,
mE, hr)

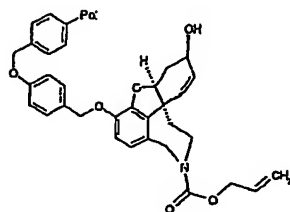
Labor-
Code

SPH-1524



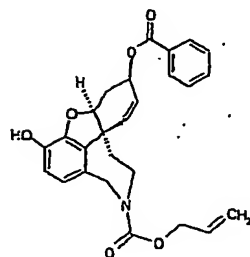
CK-65-1

SPH-1525



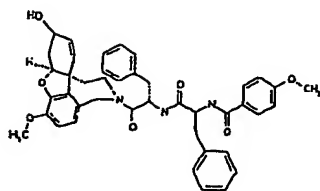
CK-63

SPH-1526



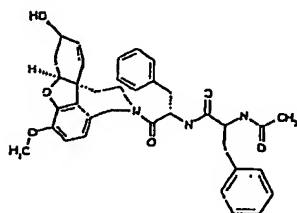
CK-63

SPH-1528

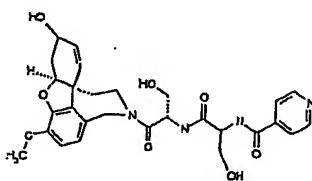
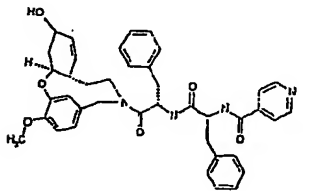
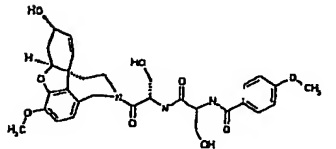
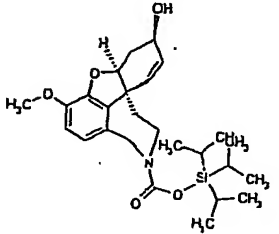
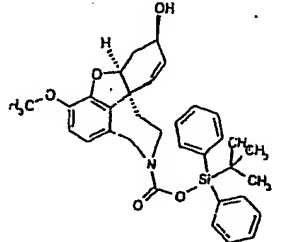


CK-49-1-
IPP-3-1

SPH-1529



CK-59-
AcPP-3-1

Substanz- Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code
SPH-1530				CK-59-ISS- 4-1
SPH-1531				CK-59-IPP- 2-1
SPH-1532				CK-59- MSS-5-1
SPH-1534				CK-9-2
SPH-1535				CK-10

Substanz-
Code

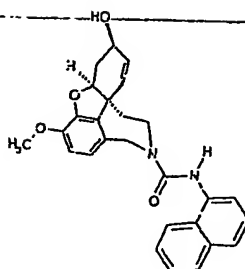
Struktur

IC₅₀
(AChE,
mE, hr)

IC₅₀
(BChE,
mE, hr)

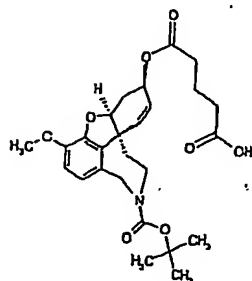
Labor-
Code

SPH-1540



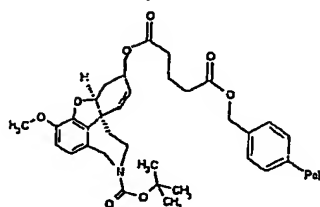
CK-41

SPH-1541



CK-48

SPH-1542



CK-43-5

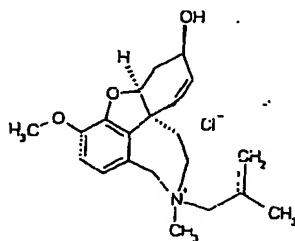
SPH-Nummer

Struktur

IC₅₀ AChE μ M

IC₅₀ BChE μ M

SPH-1193

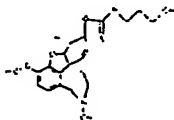
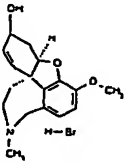
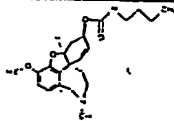
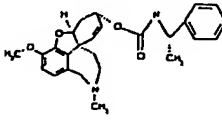
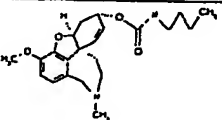
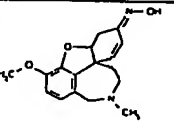
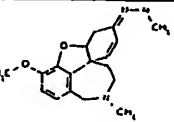
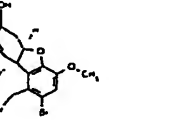
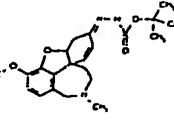


1,5

0,8

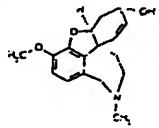
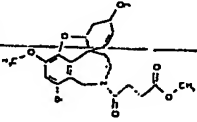
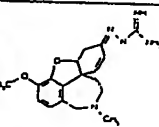
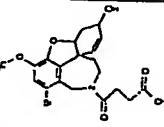
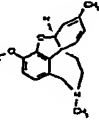
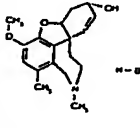
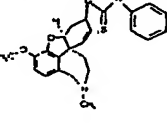
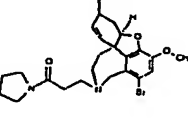
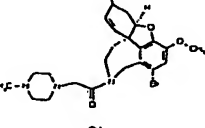
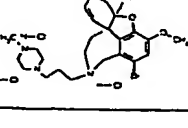
Im Rahmen der Erfindung ist unter anderem besonders in Betracht gezogen die Verbindung (6R)-
5 3-Methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4a[1H]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol

Von besonderem Interesse sind die nachstehend genannten Verbindungen

	SPH	Structure	MG
1	SPH-1003		1400
2	SPH-1004		5000
3	SPH-1006		2000
4	SPH-1012		700
5	SPH-1014		800
6	SPH-1049		1370
7	SPH-1055		1400
8	SPH-1061		1500
9	SPH-1064		719

000000

- 58 -

10	SPH-1068		3250
11	SPH-1072		1800
12			1050
13	SPH-1090		900
14			2130
15	SPH-1294		1480
16			1200
23	SPH-3415		930
29	SPH-3435		390
31	SPH-3440		1800

In den obigen allgemeinen Formeln bedeutet „niedrig“ eine Gruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und (Ar)Alkyl eine Aryl- oder Alkylgruppe oder eine Arylalkylgruppe. Sinngemäßes gilt für (Ar)Alkylcarbonyl und (Ar)Alkylcarbonyl. Die systematischen (IUPAC)-Namen der weiter oben durch SPH-Ziffern und Strukturformeln identifizierten Verbindungen sind die folgenden:

<u>SPH-Kennzeichen</u>	<u>Chemischer Name</u>
SPH-1003	(-) Galanthamin-n-butylthiocarbamat
SPH-1004	(+) Galantamin Hydrobromid
SPH-1006	(-) Galanthamin-n-butylcarbamat
SPH-1012	(-) Epigalantamin-S- α -methylbenzylcarbamat
SPH-1014	(-) Epigalantamin-n-butylcarbamat
SPH-1049	rac. Narwedinoxim
SPH-1055	(6R)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-methyl-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-on-2-Methylhydrazon
SPH-1061	(+)-N-Demethylbromgalanthamin
SPH-1064	Pyrokohlensäure-t-butylester-2-(4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-yliden)hydrazid
SPH-1068	(-) Epigalantamin
SPH-1072	(6R)-4a,5,6,9,10,11,12-Hexahydro-1-Brom-6-hydroxy-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-gamma-oxo-buttersäuremethylester
SPH-1079	2-(4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-yliden)-hydrazincarboximidamid
SPH-1090	(6R)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1-Brom-6-hydroxy-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-gamma-oxo-buttersäure
SPH-1118	(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-11-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
SPH-1123	(4aR,6R,8aR)-Delta-5,6-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-6,11-dimethyl-3-methoxy-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin
SPH-1146	(-) Cyclopropyl-methyl-galanthaminium bromid
SPH-1149	(-) (3-Methylbut-2-en-1-yl)-galantaminium bromid
SPH-1162	(6R)-Ethyl-3-(1-bromo-6-hydroxy-3-methoxy-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-yl)-propanoat
SPH-1163	(-) 1-Dimethylamino-galanthamin
SPH-1184	(-) N-(4-Brombenzyl)-galantaminium bromid
SPH-1191	(-) N-(3-Chlorpropionyl)-galantaminium bromid
SPH-1193	(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-methyl-11-(2-methyl-prop-2-enyl)-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepinium-6-ol chloride
SPH-1196	(6R)-11-(3-(2-(4-fluor)phenyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl-propyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
SPH-1199	(6R)-N-Allyl-1-methylgalanthamin
SPH-1200	(6R)-1-Methyl-galanthamin
SPH-1201	1-Methyl-N,N'-piperidinopropyl-galanthamin
SPH-1202	1-Methyl-N,N'-morpholinoethyl-galanthamin
SPH-1203	1-Methyl-N-benzyl-galanthamin
SPH-1204	1-Methyl-epigalanthamin
SPH-1205	1-Methyl-N-(2-methyl-prop-2-enyl)-galanthaminium chlorid
SPH-1206	1-Methyl-N-propargyl-galanthaminium bromid
SPH-1207	1-Methyl-N-benzyl-galanthaminium bromid
SPH-1208	(6R)-1-bromo-6-hydroxy-N11-isopropyl-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11(12H)-carboxamide
SPH-1209	(6R)-1-bromo-6-hydroxy-3-methoxy-N11-methyl-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11(12H)-carbothioamide

SPH-1210	3-((6R)-1-bromo-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)propanenitrile
SPH-1211	(6R)-6-hydroxy-3-methoxy-N11-methyl-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11(12H)-carbothioamide
SPH-1213	(6R)-11-((3-dimethylamino)propyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
SPH-1214	(6R)-6-hydroxy-N11-isopropyl-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11(12H)-carboxamide
SPH-1215	(6R)-6-hydroxy-3-methoxy-N11-phenyl-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11(12H)-carboxamide
SPH-1216	3-((6R)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)propanenitrile
SPH-1217	Ethyl-3-((6R)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)propanoate
SPH-1218	Methyl (6R)-1-bromo-N11-cyano-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11(12H)-carboximidothioate
SPH-1219	2-((6R)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-ylmethylene)-malononitrile
SPH-1220	(6R)-11-(3-hydroxypropyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
SPH-1221	(6R)-N11-t-butyl-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11(12H)-carboxamide
SPH-1222	(6R)-N11-cyclohexyl-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11(12H)-carboxamide
SPH-1227	(6S)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-methyl-6H-Benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-amin
SPH-1228	(6R)-11-(4,6-diphenoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
SPH-1229	(6R)-3-methoxy-11-(2-pyrimidinyl)-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
SPH-1230	(6R)-11-(4,6-dichloro-1,3,5-triazin-2-yl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
SPH-1231	(6R)-N11-ethyl-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11(12H)-carboxamide
SPH-1232	(6R)-6-hydroxy-3-methoxy-N11-(2-naphthyl)-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11(12H)-carboxamide
SPH-1233	(6R)-11-(4,6-bis-(2-aminoethoxy)-1,3,5-triazin-2-yl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
SPH-1234	(6R)-11-(2-chloro-4-pyrimidinyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
SPH-1235	(6R)-11-(3-aminopropyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
SPH-1236	(6R)-6-hydroxy-3-methoxy-N11-allyl-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11(12H)-carbothioamide
SPH-1237	(6R)-N11-4-chlorophenyl-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11(12H)-carboxamide
SPH-1242	(6R)-11-(4,6-bis-(2-(dimethylamino)ethoxy)-1,3,5-triazin-2-yl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
SPH-1243	(6R)-11-(4,6-bis-(diethylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
SPH-1244	(6R)-11-(2-(3-(dimethylamino)propoxy)-4-pyrimidinyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol

SPH-1245	(6R)-11-(2-diethylamino)-4-pyrimidinyl-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
SPH-1246	2-chloro-1-((6R)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)-1-ethanone
SPH-1247	(4aS,6R,8aS)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
SPH-1248	Ethyl-2-((6R)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)acetate
SPH-1249	3-((6R)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)-N1-t-butylpropanamide
SPH-1250	1-Methyl-N-(2-methyl-prop-2-enyl)-epigalanthaminium-chlorid
SPH-1251	1 - Methyl - N - propargyl - epigalanthaminium - bromid
SPH-1252	1 - Methyl - N - allyl - epigalanthaminium - bromid
SPH-1253	1 - Methyl - N - p - trifluoromethyl - benzyl - epigalanthaminium - bromid
SPH-1254	1 - Methyl - N - benzyl - epigalanthaminium - bromid
SPH-1255	1 - Methyl - N - methyl - epigalanthaminium - jodid
SPH-1256	1 - Methyl - N - methyl - galanthaminium - jodid
SPH-1259	((6R)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)-fumaric acid dimethyl ester
SPH-1262	3-((6R)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)-N11-isopropylpropanamide
SPH-1263	4a,5,9,10,11-Hexahydro-3-methoxy-10-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef]-[3]benzazepin-6-ol
SPH-1264	3-((6R)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)-acrylic acid ethyl ester
SPH-1266	((4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-3-methoxy-N11-2-trifluoromethyl-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11(12H)-carboxamide
SPH-1267	(6R)-6-hydroxy-3-methoxy-N11-methylbenzyl-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11(12H)-carboxamide
SPH-1268	(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-carboxamid
SPH-1269	(4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-N11-isopropyl-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11(12H)-carboxamide
SPH-1270	(4aS,6R,8aS)-N11-t-butyl-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11(12H)-carboxamide
SPH-1271	t-butyl-3-((4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)propanoate
SPH-1272	Methyl-(4aS,6R,8aS)-N11-cyano-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11(12H)-carboximidothioate
SPH-1273	(4aS,6R,8aS)-11-Methyl-3-phenoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
SPH-1276	3-((4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)propanoic acid
SPH-1277	t-butyl-3-((6R)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)propanoate
SPH-1278	2-((6R)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-ylmethylene)-malonic acid diethyl ester
SPH-1280	(4aS,6R,8aS)-3-methoxy-11-phenyl-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
SPH-1282	(4aS,6R,8aS)-3-methoxy-11-thiophenyl-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol

SPH-1283	(4aR,6S,8aR)-N11-t-butyl-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11(12H)-carboxamide
SPH-1284	(4aR,6S,8aR)-6-hydroxy-N11-isopropyl-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11(12H)-carboxamide
SPH-1286	(4aS,6R,8aS)-3-methoxy-11-(3-piperidin-1-yl-propyl)-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
SPH-1287	(4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-3-methoxy-N11-methyl-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11(12H)-carbothioamide
SPH-1288	(4aS,6R,8aS)-3,6-Dihydroxy-N11-isopropyl-5,6,9,10-tetrahydro-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11(12H)-carboxylic acid amide
SPH-1289	(4aS,6R,8aS)-11-(cyclopropylmethyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
SPH-1290	(4aS,6R,8aS)-5,6,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-11-methyl-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-12-carbonitrile
SPH-1291	(4aS,6R,8aS)-5,6,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-11-methyl-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-12-carbonitrile
SPH-1292	((4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)carboxylic acid 9H-fluoren-9-ylmethyl ester
SPH-1293	(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11,12-Dimethyl-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
SPH-1294	(6S)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1,11-(dimethyl-3-methoxy-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol Hydrobromid
SPH-1295	3-((4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)ethanenitrile
SPH-1296	(4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11(12H)-carboxylic acid phenyl ester
SPH-1298	(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-1-methyl-11-(3-(1-piperidinyl)propyl)-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
SPH-1302	(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10-Tetrahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-carbonsäure-1,1-dimethylethylester
SPH-1309	(6R)-10-Amino-4a,5,9,11,12-hexahydro-3-methoxy-6-hydroxy-6H-benzo[a]cyclohepta[hi]benzofuran-6-ol
SPH-1310	11-Amino-4a,5,9,11,12-hexahydro-3-methoxy-6-hydroxy-6H-benzo[a]cyclohepta[hi]benzofuran-6-ol
SPH-1311	(4aS,6R,8aS)-11-(3-aminoethyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
SPH-1312	(4aS,6R,8aS)-11-(3-(2-(4-fluor)phenyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl-propyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
SPH-1314	1-(2-Phenyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl)-2-((4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)-1-ethanone
SPH-1315	(4aS,6R,8aS)-11-(3-hydroxypropyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
SPH-1317	(6R)-1,11-Dimethyl-5,6,9,10,11,12-hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-12-carbonitrile
SPH-1318	(4aS,6S,8aS)-5,6,9,10,11,12--Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-11-methyl-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-12-carbonitrile
SPH-1319	(6S)-5,6,9,10,11,12--Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-11-methyl-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-12-carbonitrile
SPH-1320	(4aS,6R,8aS)-1,11-Dimethyl-5,6,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol

SPH-1326	1-((4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)pent-4-en-1-one
SPH-1327	(4aS,6R,8aS)-11-(1-benzoyl-piperidin-4-yl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
SPH-1328	(4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11(12H)-carbothionic acid O-phenyl ester
SPH-1329	(4aS,6R,8aS)-11-(2-Phenyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl-ethyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
SPH-1330	(4aR,6S,8aR)-11-((3-dimethylamino)propyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
SPH-1331	(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10-Tetrahydro-3-methoxy-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol, 11-oxide
SPH-1332	(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10-Tetrahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H-14aH-benzofuro[3a,3,2-ef]isoxasolo[3,2-a][2]benzazepine-14-carboxylic acid, methyl ester
SPH-1333	(4aR,6S,8aR)-11-(3-piperidin-1-yl-propyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
SPH-1335	2-[4-[(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-yl]butyl]-5,6-dimethoxyindan-1-on
SPH-1339	(4aS,6R,8aS)-11-propyl-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
SPH-1340	N-Demethyl-N-propargyl-galantamine
SPH-1345	(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-Hydroxy-3-methoxy-11-methyl-6H-,14H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef]ioxazolo[3,2a][2]benzazepin-13(or 14)-carboxylic acid, methylester
SPH-1346	(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-Hydroxy-3-methoxy-11-methyl-6H-,14H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef]ioxazolo[3,2a][2]benzazepin-13(or 14)-carbonitrile
SPH-1357	2-[4-[(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-yl]butyl]-5-methoxyindan-1-on
SPH-1359	2-[5-[(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-yl]pentyl]-5,6-dimethoxyindan-1-on
SPH-1362	((4aS,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-6-hydroxy-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-yl)methyl-azodicarboxylic acid diethyl ester
SPH-1369	2-[4-[(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-yl]butyl]-1,2-benzoisothiazol-3(2H)-on, 1,1-dioxid,
SPH-1371	(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-[3-(1-piperidiny)propyl]-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol, dihydrobromide,
SPH-1372	2-[5-[(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-yl]pentyl]-1,2-benzoisothiazol-3(2H)-on, 1,1-dioxid, fumarat
SPH-1373	-[6-[(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-yl]hexyl]-1,2-benzoisothiazol-3(2H)-on, 1,1-dioxid, fumarat
SPH-1374	2-[4-[(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-yl]butyl]-1,2-benzoisothiazol-3(2H)-on, 1,1-dioxid, L(+)-tartra
SPH-1375	2-[5-[(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-yl]pentyl]-5,6-dimethoxyindan-1-on, fumarat

SPH-1376	2-[4-[(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-yl]butyl]-5,6-dimethoxyindan-1-on, fumar
SPH-1377	2-[4-[(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-yl]butyl]-5-methoxyindan-1-on, fumarat
SPH-1396	(-) Galantamin-phenylthiocarbamat
SPH-1490	6,7-Dihydro-5-(4-((4aS,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-4a,5,9,10-tetrahydro-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11-(12H)-yl)butyl)-benzo[b]thiophen-4-(5H)-on
SPH-1491	6,7-Dihydro-5-(4-((4aS,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-4a,5,9,10-tetrahydro-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11-(12H)-yl)pentyl)-benzo[b]thiophen-4-(5H)-on
SPH-1492	(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-(6-piperidin-1-yl-hexyl)-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
SPH-1493	(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-(6-(4-methylpiperazine)-1-yl-hexyl)-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
SPH-1494	(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-(6-(4-hydroxypiperidin-1-yl-hexyl)-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
SPH-1515	(4aS,6R,8aS)-3,6-Dihydroxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)carbonsäureallylester
SPH-1521	1-(6-((4aS,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-4a,5,9,10-tetrahydro-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-e11(12H)-yl)-hexyl)-piperidin-4-one
SPH-1522	(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-(N-tert-Butoxycarbonyl-6-aminoheptyl)-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-carboxamide
SPH-1523	N-tert-Butoxycarbonylglycine-[4-[(4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-3-methoxy-5,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl]-3-aza-4-oxobutyl]amide
SPH-1524	((4aS,6R,8aS)-6-(Benzoyloxy)-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)carboxylic acid allyl ester
SPH-1526	((4aS,6R,8aS)-6-(Benzoyloxy)-3-hydroxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)carboxylic acid allyl ester
SPH-1528	N-p-Methoxybenzoyl-phenylalanyl-phenylalanine-((4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)-amide
SPH-1529	N-Acetyl-phenylalanyl-phenylalanine-((4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)-amide
SPH-1534	((4aS,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)carboxylic acid triisopropyl sili ester
SPH-1535	((4aS,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)carboxylic acid tert-butyl-diphenylsili ester
SPH-1536	(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-trifluoroacetyl-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
SPH-1537	((4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11-yl) carboxylic acid allylester
SPH-1538	((4aS,6R,8aS)-6-(2-Allyloxycarbonyloxy)-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-methoxy-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11-yl) carboxylic acid allylester
SPH-1539	1-((4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-11-methyl-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11-yl)-6-(4-hydroxy-1-piperidyl)hexan-1-one

(4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-3-methoxy-N11-(1-naphthyl)-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11(12H)-carboxamide

(4aS,6R,8aS)-3-methoxy-11-(tert-butoxycarbonyl)-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-6(12H)--yloxy)-5-oxopentanoic acid

Die erfindungsgemäß unter Verwendung von Galanthamin und seinen Derivaten erhältlichen Arzneimittel können einen Wirkstoff oder eine Kombination von Wirkstoffen enthalten. Unter Kombination werden auch Kombinationen der erfindungsgemäß in Betracht gezogenen Verbindungen mit anderen pharmazeutisch-aktiven Substanzen verstanden.

- 15 Galanthamin, ein Derivat oder ein Säureadditionssalze desselben kann in jeder geeigneten, chemischen oder physikalischen Form verabreicht werden. Beispielsweise kann es als das Hydrobromid, Hydrochlorid, Methylsulfat oder Methiodid verabreicht werden.

20

Galanthamin, ein Analogon, ein Derivat oder deren pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze können einem an Schlaganfall oder Schädel-Hirn - Trauma leidenden Patienten intravenös durch Injektion oder Infusion oder intracerebroventrikulär mittels eines implantierten Behälters verabreicht werden.

- Typische Dosierungsraten bei Verabreichung dieser Wirkstoffe hängen von der Natur der verwendeten Verbindung ab und liegen
30 bei intravenöser Applikation im Bereich von 0,1 bis 2,0 mg pro Tag und Kilogramm Körpergewicht in Abhängigkeit vom physischen Zustand und sonstiger Medikation des Patienten.

- Die folgenden spezifischen Formulierungen können bei der Behandlung des Zustandes nach Schlaganfall oder Schädel-Hirn - Trauma Anwendung finden:
35

Lösung zur parenteralen Verabreichung enthaltend 1 mg Wirkstoff/ml.

- Flüssige Formulierung zur intracerebroventrikulären Verabreichung, in einer Konzentration von 1 oder 5 mg Wirkstoff/ml.
5



29. September 2003

vertreten durch:

PATENTED IN THE
 U.S.A. - ENG. 1,647,430 - 1927
 U.S.A. - ENG. 1,647,430 - 1927
 U.S.A. - ENG. 1,647,430 - 1927

LITERATUR

-69-

1. Trzepacz PT. Update on the neuropathogenesis of delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1999;10:330-334.
2. Bekker AY, Weeks EJ. Cognitive function after anaesthesia in the elderly. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2003;17:259-272.
3. O'Brien D. Acute postoperative delirium: definitions, incidence, recognition, and interventions. *J Perianesth Nurs*. 2002;17:384-392.
4. Williams-Russo P, Urquhart BL, Sharrock NE et al. Post-operative delirium: predictors and prognosis in elderly orthopedic patients. *J Am Geriatr Soc*. 1992;40:759-767.
5. Kiely DK, Bergmann MA, Murphy KM et al. Delirium among newly admitted postacute facility patients: prevalence, symptoms, and severity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003;58:M441-M445.
6. Jackson JC, Ely EW. The Confusion Assessment Method (CAM). *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003;18:557-558.
7. Carnes M, Howell T, Rosenberg M et al. Physicians vary in approaches to the clinical management of delirium. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51:234-239.
8. Cole M, McCusker J, Dendukuri N et al. The prognostic significance of subsyndromal delirium in elderly medical inpatients. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51:754-760.
9. Baraka A, Harik S. Reversal of central anticholinergic syndrome by galanthamine. *J Am Med Assoc*. 1977;238:2293-2294.
10. Milam SB, Bennett CR. Physostigmine reversal of drug-induced paradoxical excitement. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1987;16:190-193.
11. Savage GJ, Metzger JT. The prevention of postanesthetic delirium. *Plast Reconstr Surg*. 1978;62:81-84.
12. Mulsant BH, Pollock BG, Kirshner M et al. Serum anticholinergic activity in a community-based sample of older adults: relationship with cognitive performance. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:198-203.

13. Santos MD, Alkondon M, Pereira EF et al. The Nicotinic Allosteric Potentiating Ligand Galantamine Facilitates Synaptic Transmission in the Mammalian Central Nervous System. *Mol Pharmacol*. 2002;61:1222-1234.
-

29. September 2003

W5-204000-pAT

Unext

Sanochemia Pharmazeutika AG

~~in Wien, AT~~

B/A

Patentansprüche:

1. Verwendung von Galanthamin und seinen cholinerge Aktivität aufweisenden Derivaten zum Herstellen von Arzneimitteln zur Behandlung von postoperativem Delir und/oder subsyndronalem postoperativem Delir.

2. Verwendung nach Anspruch 1 zum Herstellen von Arzneimitteln zur präventiven Behandlung von postoperativem Delir und/oder subsyndronalem postoperativem Delir.

Sanochemia Pharmazeutika AG

vertreten durch:

PT11

WORK DISTRIBUTION

Date:

13/08

FOR:

Richard ☐ Chantal D. ☐ Luis ☐ Hipolito ☐ Patrizia ☐
Chantal. A. ☐ Danièle ☐ Evelynne ☐ Norbert ☐ Brigitte ☐
Sylvie ☐ Carole ☐ Soumia ☐ Bruno ☒

Record copy for inputting



Record copy EASY for uploading + checking



Record copy inputted for checking



10

Mail with file



Mail without file



15 - 1

P.Doc with file



↳ defa en

P.Doc without file



ISR with file



ISR without file



ISR/WOSA



Demand with file



Demand without file



IPER Translation



IPER without file





B6
PCT/AT2004/000251



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.